

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	<input type="checkbox"/> Clear Selections	<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	<input type="checkbox"/> Send Results	<input type="checkbox"/> Display Selected	Format Full <input checked="" type="checkbox"/>
--	---	--	---------------------------------------	---	--

1. ☒

1/19/1

012522363

WPI Acc No: 1999-328469/199928

XRAM Acc No: C99-097408

XRPX Acc No: N99-246380

Bio-absorbable segmented copolymer(s) for medical appliances

- consist of specific quantities of caprolactone, 1,4-dioxan-2-one and glycolide and have high tensile strength and elasticity

Patent Assignee: ETHICON INC (ETHI )

Inventor: BEZWADA R S; COOPER K; ERNETA M

Number of Countries: 002 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19828416	A1	19990602	DE 1028416	A	19980625	199928 B
US 5951997	A	19990914	US 97885714	A	19970630	199944

Priority Applications (No Type Date): US 97885714 A 19970630

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

DE 19828416 A1 13 C08G-063/664

US 5951997 A A61L-017/00

Abstract (Basic): DE 19828416 A

NOVELTY - Bioabsorbable, biocompatible segmented copolymers having a Young's modulus of less than 1.379 GPa (200,000 psi) and comprising:

- (a) 30-95 mol% of a prepolymer consisting of 5-95 mol% epsilon-caprolactone units and 5-95 mol% p-dioxanone units; and
- (b) 5-70 mol% of glycolide units.

DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are also included for the following:

- (1) Preparation process for a segmented polymer involving:
  - (i) polymerisation of p-dioxanone and epsilon-caprolactone in the presence of a catalyst and an initiator to form a prepolymer; and
  - (ii) copolymerising the prepolymer with 5-70 mol% glycolide.
- (2) A segmented polymer obtained comprising 10-45 mol% glycolide units and 55-90 mol% p-dioxanone and epsilon-caprolactone units.

USE - For bioabsorbable medical devices, especially burn dressings, hernia plasters, medical dressings, fascia substitutes, lint, tissues, films, felt, haemostasis sponges, bandages, arterial transplants (sic) or prostheses, bone prostheses, needles, intrauterine pessaries, tubes, surgical instruments, vascular implants, vascular stents, inter-articular discs, extracorporeal tubing, artificial skin, suture clips, injectable or preformed defect fillers, tissue adhesives, tissue sealants, bone waxes, cartilage prostheses, haemostatic barriers, tissue supports, single-thread sutures and braided sutures; for coating medical devices, especially sutures and needles; and as carriers for drug release.

ADVANTAGE - The copolymers have high tensile strength, fibre knot strength and elasticity.

Dwg.0/2

Title Terms: BIO; ABSORB; SEGMENT; COPOLYMER; MEDICAL; APPLIANCE; CONSIST;

SPECIFIC; QUANTITY; CAPROLACTONE; DIOXAN; ONE; GLYCOLIDE; HIGH; TENSILE;  
STRENGTH; ELASTIC

Derwent Class: A23; A96; B07; D22; G02; P34

International Patent Class (Main): A61L-017/00; C08G-063/664

International Patent Class (Additional): A61L-015/26; A61L-025/00;

A61L-027/00; A61L-031/00; C08G-063/08; C08G-063/78; C09D-167/04

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): A05-E09; A09-A07; A10-D03; A10-D05; A12-V01;

A12-V02; A12-V03; B04-C03D; B11-C04; B12-M02D; D09-C01; D09-C01C;

D09-C04B; D09-D; G02-A05; G03-B02E; G03-B02E2; G04-B02

Chemical Fragment Codes (M1):

\*01\* F012 F130 J5 J521 L9 L942 M280 M320 M413 M423 M510 M521 M530 M540  
M720 M903 M904 M910 N104 Q110 Q130 Q262 R041 V743 R01295-P R01295-Q  
R01295-U 00357

\*02\* F012 F163 J5 J521 L9 L942 M280 M320 M413 M423 M510 M521 M530 M540  
M720 M903 M904 N104 Q110 Q130 Q262 R041 V743 R22419-P R22419-Q  
R22419-U 00357 00263

\*03\* F012 F015 F163 J5 J522 L9 L942 L999 M280 M320 M413 M423 M510 M521  
M530 M540 M720 M903 M904 N104 Q110 Q130 Q262 R041 V743 R17298-P  
R17298-Q R17298-U 00357 00263

Chemical Fragment Codes (M6):

\*04\* M903 Q110 Q130 Q262 R041 R220 R463 00357 00263

Polymer Indexing (PS):

<01>

\*001\* 018; G2142 G2131 D01 F43 G1638 G1592 D22 F34 D23 D31 D76 D46 D50  
D84; R01295 G2131 D01 D23 D22 D31 D42 D50 D77 D86 F43; R17298 G2131  
D01 D23 D22 D31 D46 D50 D84 F43; H0033 H0011; P0055; P0953 P0839  
P0964 H0260 F34 F41 D01 D63; L9999 L2528 L2506; L9999 L2186-R;  
L9999 L2200; L9999 L2744 L2733; H0044-R H0011; S9999 S1309-R; S9999  
S1218 S1070; M9999 M2153-R; M9999 M2186; L9999 L2391; L9999 L2153-R

\*002\* 018; ND01; B9999 B3021 B3010; B9999 B4488 B4466; Q9999  
Q7987-R; B9999 B4080 B3930 B3838 B3747; Q9999 Q8015 Q7987; Q9999  
Q8059 Q7987; Q9999 Q8026 Q7987; Q9999 Q8048 Q7987; Q9999 Q8037  
Q7987; Q9999 Q7556; Q9999 Q6644-R; Q9999 Q9007; B9999 B4864 B4853  
B4740; B9999 B4171 B4091 B3838 B3747; B9999 B3930-R B3838 B3747;  
B9999 B3678 B3554

\*003\* 018; R00930 G1025 G0997 D01 D11 D10 D50 D84 F28 F26 F34; H0226

\*004\* 018; R05350 D01 D11 D10 D50 D61 D93 F36 F35 Sn 4A; C999 C102 C000;  
C999 C306; C999 C328; C999 C271

Ring Index Numbers: ; 00357; 00263; 00263

Derwent Registry Numbers: 1295-P; 1295-S; 1295-U

Specific Compound Numbers: R01295-P; R01295-Q; R01295-U; R22419-P; R22419-Q  
; R22419-U; R17298-P; R17298-Q; R17298-U

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2002 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

☒ Select All

☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Full

© 2002 The Dialog Corporation plc

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

434152  
12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 198 28 416 A 1**

21 Aktenzeichen: 198 28 416.0  
22 Anmeldetag: 25. 6. 98  
43 Offenlegungstag: 2. 6. 99

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**C 08 G 63/664**  
C 08 G 63/78  
C 09 D 167/04  
A 61 L 15/26  
A 61 L 25/00  
A 61 L 27/00

DE 198 28 416 A 1

30 Unionspriorität:  
885714 30. 06. 97 US  
71 Anmelder:  
Ethicon, Inc., Somerville, N.J., US  
74 Vertreter:  
BOEHMERT & BOEHMERT, 80801 München

72 Erfinder:  
Bezwada, Rao S., Whitehouse Station, N.J., US;  
Cooper, Kevin, Warren, N.J., US; Erneta, Modesto,  
Princeton Junction, N.J., US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Aliphatisches Polyester aus  $\epsilon$ -Caprolacton, p-Dioxanon und Glycolid

57 Es werden resorbierbare, segmentierte Polymere aus aliphatischen Polyestern auf Basis der Lactonmonomeren Glycolid, p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton beschrieben. Die segmentierten Polymere weisen einen breiten Bereich von Eigenschaften, insbesondere hohe Festigkeit, niedrigen Modul und schnelle in vivo-Resorption auf, was zweckmäßig für eine Vielzahl medizinischer Geräte ist. Die Polymere der vorliegenden Erfindung haben solche Eigenschaften, wodurch sie für medizinische Geräte für Indikationen der plastischen Chirurgie zweckmäßig sind.

DE 198 28 416 A 1

Erfindungsbereich 3.1.17

## Beschreibung

## Gebiet der Erfindung

5 Diese Erfindung bezieht sich auf Polymere; insbesondere Polymere aus aliphatischen Polyestern aus  $\epsilon$ -Caprolacton, p-Dioxanon und Glycolid, die körpervertäglich, resorbierbar und für die Herstellung von Nahtmaterialien gut geeignet sind.

## Hintergrund der Erfindung

10 Synthetische, resorbierbare, körpervertäglich Polymere sind dem Stand der Technik gut bekannt. Derartige Polymere werden üblicherweise zur Herstellung medizinischer Geräte verwendet, die in Körpergewebe implantiert werden und mit der Zeit resorbieren. Synthetische, resorbierbare, körpervertäglich Polymere schließen Homopolymere, (statische, Block-, segmentierte und Propf-)Copolymere von Monomeren, wie Glycolsäure, Glycolid (D-, L-, meso- und  
15 Mischungen davon), Milchsäure, Lactid,  $\epsilon$ -Caprolacton, Trimethylencarbonat und p-Dioxanon ein. Zahlreiche U.S.-Patente beschreiben diese Polymeren, einschließlich 5 431 679, 5 403 347, 5 314 989, 5 431 679, 5 403 347 und 5 502 159.

Blockcopolymere aus Glycolid, para-Dioxanon und Caprolacton sind im Stand der Technik beschrieben worden. U.S.-Patent Nr. 5 080 665 beschreibt verformbare chirurgische Klemmen oder Klammern, die aus Blockcopolymeren und Pfropfcopolymeren hergestellt sind, die aus mindestens 50 bis etwa 90 Mol-% Struktureinheiten harter Phase bestehen und der Restbestand aus Struktureinheiten weicher Phase besteht. Die Struktureinheiten harter Phase des Copolymers bestehen aus Glycolsäureester-, Milchsäureesterbindungen und Mischungen davon. Die Struktureinheiten weicher Phase umfassen 1,3-Dioxan-2-on-(Trimethylencarbonat), 1,4-Dioxan-2-on-(para-Dioxanon) oder  $\epsilon$ -Caprolactonbindungen. Diese Polymere werden so beschrieben, daß sie einen Young'schen Modul über 1,379 (200.000), sowie eine Bruchbiegespannung größer als etwa 3% haben.

25 In ähnlicher Weise sind in U.S.-Patent Nr. 5 314 989 Blockcopolymere aus Glycolid- oder Lactidblöcken, die an Blöcke angehängt sind, die para-Dioxanon und Glycolid oder Lactid enthalten, beschrieben worden.

Unglücklicherweise erkennt keines dieser Patente, daß besonders biegsame Nahtmaterialien aus einem Copolymer aus Glycolstruktureinheiten, die mit einem statistischen Präpolymer aus hauptsächlich para-Dioxanon- und  $\epsilon$ -Caprolactonstruktureinheiten copolymerisiert sind, hergestellt werden könnten.

30 Entsprechend werden auf diesem Gebiet neue Polymerzusammensetzungen benötigt, die eine hohe Zugfestigkeit, aber einen niedrigen Modul haben, die zum Beispiel als Nahtmaterialien in plastischen Chirurgieindikationen zweckmäßig sind.

## Zusammenfassung der Erfindung

35 Wir haben resorbierbare, körpervertäglich, segmentierte Polymere aus  $\epsilon$ -Caprolacton, p-Dioxanon und Glycolid entdeckt, die eine wünschenswerte Kombination von Zugfestigkeit und Elastizität (niedriger Modul) zur Verfügung stellen. Die Polymere sind aus etwa 5 Mol-% bis etwa 70 Mol-% von Glycolesterstruktureinheiten zusammengesetzt, die mit einem Präpolymer mit etwa 95 Mol-% bis etwa 30 Mol-% aus p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton copolymerisiert sind, wobei  
40 das Molverhältnis von  $\epsilon$ -Caprolacton zu p-Dioxanon etwa 95 : 5 bis etwa 5 : 95 beträgt, wobei die Polymere einen Young'schen Modul von weniger als 1,379 GPa (200.000 psi) haben.

Wir haben weiterhin entdeckt, daß durch Herstellen segmentierter Polymere aus  $\epsilon$ -Caprolacton, p-Dioxanon und Glycolid durch ein Verfahren, in dem  $\epsilon$ -Caprolacton- und p-Dioxanon- oder  $\epsilon$ -Caprolacton-, p-Dioxanon- und Glycolidmonomere bei niedrigen Temperaturen von etwa 100°C bis etwa 190°C umgesetzt werden, gefolgt von einer Reaktion mit  
45 Glycolid bei Temperaturen von etwa 160°C bis etwa 230°C, Polymere aus  $\epsilon$ -Caprolacton, p-Dioxanon und Glycolid mit hoher Zug- und Knotenfaserfestigkeit gebildet werden können, die ausgesprochen geschmeidig sind (charakterisiert dadurch, daß sie einen niedrigen Young'schen Modul haben). Diese Polymere sind besonders gut zur Herstellung von Einzelfadennahtmaterialien für plastische Chirurgieindikationen geeignet.

Doch noch ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist das Polymer der vorliegenden Erfindung, das ein Produkt des Verfahrens der vorliegenden Erfindung ist.

50 Das Vorangegangene und andere Eigenschaften und Vorteile der Erfindung werden aus der folgenden Beschreibung und den beigegeführten Beispielen offensichtlicher werden.

## Kurze Beschreibung der Zeichnungen

55 Fig. 1 erläutert ein synthetisches Verfahren für die Herstellung von segmentierten Polymeren aus Glycolid,  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon der vorliegenden Erfindung.

Fig. 2 erläutert die Beziehung zwischen der Anzahl an Phasen im endgültigen Polymer und dem Gehalt an Glycolid im Präpolymer.

60

## Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Theoretisch, doch in keiner Weise den Umfang der vorliegenden Erfindung einschränkend, nimmt man an, daß die Polymere der vorliegenden Erfindung Abfolgen oder Anordnungen von Struktureinheiten haben, die die in Fig. 1 dargestellte chemische Struktur haben. Da jede Struktureinheit aus mehreren Monomeren aufgebaut ist, hat das Polymer sehr wenige kristalline Domänen und folglich ist der Kristallinitätsgrad (d. h. Prozent) des Polymers niedrig. Dies ergibt eine Struktur, in der einige wenige kristalline Domänen als physikalische Verbindungen zwischen den amorphen Bereichen des Polymers fungieren, was einen niedrigen Modul, hohe Festigkeit und kurze EBF-Profilen ergibt, ähnlich den resorbierba-

ren Nahtmaterialien VICRYL®-RAPIDE® (Tabellen 1-4). Zusätzlich ist ihre Handhabung und Gewebedurchtritt besser als bei resorbierbaren geflochtenen Nahtmaterialien, da die Polymere der vorliegenden Erfindung einen niedrigen Modul haben, wenn sie als Einzelfadennahtmaterial ausgeformt werden. Blockpolymere würden einen viel größeren Grad an Kristallinität haben, was einen hochkristallinen Werkstoff schafft und dadurch sehr steife Geräte mit hohem Modul ergibt, insbesondere Nahtmaterialien, was ihre Zweckmäßigkeit begrenzt. Für Anwendungen, die geschmeidige Einzelfadennahtmaterialien erfordern, um Gewebsschäden zu reduzieren, wie die plastische Chirurgie, sind die vorliegenden Polymere weit den im Stand der Technik offenbarten Polymeren überlegen.

Das Verfahren der vorliegenden Erfindung ist ein mehrstufiges Zwei-Temperaturverfahren in einem Reaktionsgefäß, in dem ein Präpolymer aus p-Dioxanon-co-ε-Caprolacton oder p-Dioxanon-co-ε-Caprolacton-co-Glycolid bei niedrigen Temperaturen von etwa 100°C bis etwa 190°C, vorzugsweise 160°C für etwa 2 bis etwa 8 Stunden gebildet wird, dann mit Glycolid bei Temperaturen von etwa 160°C bis etwa 230°C umgesetzt wird, um Polymere, in denen Segmente oder Abfolgen aus p-Dioxanon und ε-Caprolacton oder p-Dioxanon, ε-Caprolacton und Glycolid mit zusätzlichen Glycolidstruktureinheiten am Kettenende zusammengesetzt sind, zu bilden (Fig. 1). Diese segmentierten Polymere sind weiche, geschmeidige Werkstoffe mit niedrigem Young'schen Modul. Allgemein wird der Young'sche Modul dieser Polymere weniger als 1,379 GPa (200.000 psi) betragen, vorzugsweise wird der Modul dieser Polymere weniger als 1,276 GPa (185.000 psi) betragen und bevorzugter wird der Modul im Bereich von etwa 1,034 GPa (150.000 psi) bis etwa 0,345 GPa (50.000 psi) betragen.

Genauer sind die segmentierten Polymere der vorliegenden Erfindung, die aus Glycolid, ε-Caprolacton und p-Dioxanon zusammengesetzt sind, durch ein Verfahren hergestellt, in dem p-Dioxanon- und ε-Caprolacton- oder p-Dioxanon-, ε-Caprolacton- und Glycolidmonomeren in der anfänglichen Monomerbeschickung des Polymeren bei niedrigen Temperaturen von etwa 100°C bis etwa 190°C, bevorzugt etwa 160°C bis 190°C für eine ausreichende Zeit, die wirksam die Polymerisation hervorruft, vorzugsweise etwa 2 bis etwa 8 Stunden, umgesetzt werden, gefolgt von einer Reaktion mit Glycolid für etwa eine halbe bis etwa 8 Stunden bei höheren Temperaturen von etwa 160°C bis etwa 230°C für eine ausreichende Zeit, die wirksam die Polymerisation hervorruft, vorzugsweise eine halbe Stunde bis etwa 4 Stunden.

Weiterhin werden die segmentierten Polymere der vorliegenden Erfindung, die aus Glycolid, ε-Caprolacton und p-Dioxanon zusammengesetzt sind, typischerweise aus 5 Mol-% bis etwa 70 Mol-% Glycolidstruktureinheiten (einschließlich äquivalenter Mengen Glycolesterstruktureinheiten), bevorzugter etwa 10 Mol-% bis etwa 60 Mol-% Glycolidstruktureinheiten, und am bevorzugtesten etwa 10 Mol-% bis etwa 45 Mol-% Glycolidstruktureinheiten bestehen. Zusätzlich beträgt das Molverhältnis von ε-Caprolacton zu p-Dioxanon etwa 95 : 5 bis etwa 5 : 95, vorzugsweise etwa 90 : 10 bis etwa 10 : 90, und am bevorzugtesten etwa 80 : 20 bis etwa 20 : 80. Das Präpolymer aus ε-Caprolacton und p-Dioxanon sollte im allgemeinen eine inhärente Viskosität im Bereich von etwa 0,6 g/dL bis etwa 2 g/dL haben und vorzugsweise eine inhärente Viskosität im Bereich von etwa 0,8 g/dL bis etwa 1,6 g/dL haben.

Das Präpolymer kann wahlweise Glycolid enthalten. Das Glycolid im Präpolymer, wie in Fig. 2 gezeigt, hat den Effekt, das Präpolymer in Glycolid löslicher zu machen, so daß ein Einphasenpolymer gebildet werden kann. Wie in Fig. 2 gezeigt wird, kann im Präpolymer im Bereich von 0 bis etwa 40 Mol-% Glycolid enthalten sein. Gegenwärtig wird bevorzugt, daß das Präpolymer im Bereich von etwa 3 Mol-% bis etwa 35 Mol-% Glycolid enthält (oder die äquivalente Menge von Glycolesterstruktureinheiten). Der Prozentgehalt von Glycolid im Präpolymer basiert auf den gesamten Molprozenten des Polymeren, die sich zu 100 Prozent addieren.

Die Polymere der vorliegenden Erfindung werden üblicherweise in einer Ringöffnungspolymerisation synthetisiert werden. Das heißt, daß die aliphatischen Lactonmonomeren in Gegenwart eines metallorganischen Katalysators und eines Initiators bei erhöhten Temperaturen polymerisiert werden. Der organometallische Katalysator ist vorzugsweise auf Zinnbasis, z. B. Zinnoctoat und liegt in der Monomerenmischung bei einem Molverhältnis von Monomer zu Katalysator im Bereich von etwa 10.000/1 bis etwa 100.000/1 vor. Der Initiator ist typischerweise ein Alkanol (einschließlich Diolen und Polyolen), ein Glycol, eine Hydroxysäure oder ein Amin und liegt in der Monomerenmischung in einem Molverhältnis von Monomer zu Initiator im Bereich von etwa 100/1 bis etwa 5000/1 vor. Die Polymerisation wird üblicherweise in einem Temperaturbereich von etwa 80°C bis etwa 240°C, bevorzugt von etwa 100°C bis etwa 220°C durchgeführt, bis das gewünschte Molekulargewicht und Viskosität erreicht werden.

Zusätzlich kann eine kleine Menge (weniger als 5, vorzugsweise weniger als 3 Gewichtsprozent) eines zusätzlichen Lactonmonomeren, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus 1,3-Dioxan-2-on, p-Dioxanon, delta-Valerolacton, beta-Butyrolacton, epsilon-Decalacton, 2,5-Diketomorpholin, Pivalolacton, alpha,alpha-Diethylpropiolacton, Ethylencarbonat, Ethylenoxalat, 3-Methyl-1,4-dioxan-2,5-dion, 3,3-Diethyl-1,4-dioxan-2,5-dion, gamma-Butyrolacton, 1,4-Dioxepan-2-on, 1,5-Dioxepan-2-on, 6,6-Dimethyldioxepan-2-on, 6,8-Dioxabicycloctan-7-on und Kombinationen von zwei oder mehreren davon zu entweder dem Präpolymer oder mit der Zugabe der Glycolesterstruktureinheiten des Polymeren gegeben werden können.

In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird das Präpolymer aus 1,4-Dioxan-2-on und ε-Caprolacton in einer ersten Polymerisation polymerisiert (wahlweise liegt eine kleine Menge von Glycolid vor). Die Polymerisation wird üblicherweise in einem Temperaturbereich von etwa 100°C bis etwa 190°C, bevorzugt 160°C, für etwa 2 bis etwa 8 Stunden, bevorzugt 3 bis 6 Stunden, durchgeführt, was ein p-Dioxanon-co-ε-Caprolacton oder p-Dioxanon-co-ε-Caprolacton-co-Glycolid-Präpolymer ergibt. Dann wird Glycolidmonomer dem Präpolymer zugegeben und die Temperatur wird auf etwa 160°C bis etwa 230°C angehoben, bevorzugt von etwa 180°C bis etwa 210°C, für etwa eine halbe Stunde bis etwa 4 Stunden, bis das gewünschte Molekulargewicht und Viskosität erreicht sind. Auf eine andere Weise könnte das Glycolid langsam in mehrfachen getrennten Zugaben zum Präpolymer zugefügt werden, um das Mischen des Monomers mit dem Präpolymer zu verbessern.

Unter den oben beschriebenen Bedingungen werden die segmentierten Polymere, die aus Glycolid, ε-Caprolacton und p-Dioxanon zusammengesetzt sind, im allgemeinen ein mittleres Molekulargewicht von etwa 20.000 Gramm pro Mol bis etwa 300.000 Gramm pro Mol, typischer etwa 40.000 Gramm pro Mol bis etwa 200.000 Gramm pro Mol und bevorzugt etwa 60.000 Gramm pro Mol bis etwa 150.000 Gramm pro Mol, liefern. Diese Molekulargewichte liefern eine in-

härente Viskosität zwischen etwa 0,7 bis etwa 4 Deziliter pro Gramm (dL/g), typischer etwa 1 bis etwa 3,5 dL/g und am bevorzugtesten etwa 1 bis etwa 3,0 dL/g, wie in einer 0,1 g/dL-Lösung von Hexafluorisopropanol (HFIP) bei 25°C gemessen wird. Auch sollte angemerkt werden, daß unter den oben beschriebenen Bedingungen der verbleibende Monomergehalt weniger als etwa 5 Gewichtsprozent betragen wird.

Die segmentierten Polymere, die aus Glycolid,  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon zusammengesetzt sind, bestehen üblicherweise aus etwa 5 Mol-% bis etwa 70 Mol-%, bevorzugter etwa 10 Mol-% bis etwa 60 Mol-%, Glycolidstruktureinheiten und am bevorzugtesten etwa 10 Mol-% bis etwa 45 Mol-% Glycolidstruktureinheiten. Die Grenzwerte führen zu Polymeren mit einem erwünschten Festigkeits-, Steifheits- und Resorptionsprofilbereich zur Verwendung in einer Vielzahl biomedizinischer Anwendungen. Der untere Grenzwert ergibt Polymere mit einem niedrigen Kristallinitätsgrad, was den aus diesen Werkstoffen hergestellten Fasern einen niedrigen Modul verleiht und daher einen hervorragenden Gewebedurchtritt mit geringerer Narbenbildung (Tabelle 4). Der obere Grenzwert ist die Grenze zwischen der Bildung eines Einphasenpolymers und einer Zweiphasenmischung aus dem Terpolymer der vorliegenden Erfindung und einem Homopolymer aus Poly-(Glycolid) und verleiht auch ein EBF-Profil, das zur Verwendung in der plastischen Chirurgie zweckdienlich ist (d. h. EBF weniger als 25 Prozent in 3 Wochen).

Erzeugnisse, wie medizinische Geräte, werden aus den segmentierten Polymeren der vorliegenden Erfindung unter Verwendung verschiedener Ausrüstungen für Spritzgieß- und Extrusionsverfahren geformt, die mit Luftdruckkammer(n) mit trockenem Stickstoff bei Temperaturen im Bereich von etwa 140°C bis etwa 220°C, bevorzugter 180°C bis etwa 220°C, mit Verweilzeiten von etwa 2 bis etwa 10 Minuten, bevorzugter etwa 2 bis etwa 5 Minuten, ausgerüstet sind.

Die Polymere der vorliegenden Erfindung können in einer Vielzahl von Verfahren schmelzverarbeitet werden, um eine große Reihe zweckmäßiger Geräte herzustellen. Diese Werkstoffe können spritz- oder preßgegossen werden, um implantierfähige medizinische und chirurgische Geräte herzustellen, einschließlich Wundverschlußgeräten. Die bevorzugten Geräte sind Nahtankergeräte, Anklebeverhütungsfolien und hämostatische Schaumsperrschichten.

Auf eine andere Weise können die segmentierten Polymere extrudiert werden, um Fasern herzustellen. Aus den so hergestellten Endlosfäden können Nahtmaterialien oder Ligaturen hergestellt werden, die an chirurgischen Nadeln befestigt sind, verpackt und mit bekannten Verfahren sterilisiert werden. Die Werkstoffe der vorliegenden Erfindung können als mehrfädiges Garn gesponnen werden und gewoben oder geknüpft werden, um Schwämme oder Verbandsmüll zu bilden (oder es können nicht-gewebte Folien hergestellt werden) oder in Verbindung mit anderen geformten Druckstrukturen, wie Prothesegeräten innerhalb eines menschlichen oder Tierkörpers verwendet werden, wo es wünschenswert ist, daß die Struktur eine hohe Zugfestigkeit hat und wünschenswerte Grade an Nachgiebigkeit und/oder Dehnbarkeit hat. Zweckmäßige Ausführungsformen beinhalten Tuben, einschließlich verzweigter Tuben zur Arterien-, Venen- oder Darmreparatur, Nervenspleißen, Schnenspleißen, Folien zum Festlegen und Unterstützen beschädigter oberflächlicher Abschürfungen, insbesondere große Abschürfungen oder Bereiche, wo die Haut und darunterliegende Gewebe beschädigt oder chirurgisch entfernt sind. Ganz besonders Nahtmaterialanwendungen, wo Einzelfadennahtmaterial mit geringerem Gewebewiderstand, niedrigerem Modul und kurzen EBF-Profilen benötigt werden. Ganz besonders bei Anwendungen in der plastischen Chirurgie, wo kürzere Resorptionszeiten und besserer Gewebedurchtritt zu einer besseren Gewebefestlegung und geringerer Vernarbung führen würde.

Zusätzlich können die segmentierten Polymere geformt werden, um Filme zu bilden, die als Sperrschicht zur Anklebeverhütung zweckmäßig sind, wenn sie sterilisiert sind.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die erfinderischen Polymere auch als Beschichtungen für Nahtmaterial und dergleichen verwendet werden, um die Knotfestigkeiten und die Festbindungseigenschaften zu verbessern, sowie den Gewebewiderstand von Nahtmaterialien herabzusetzen. Herkömmliche Beschichtungsverfahren können verwendet werden, um die Beschichtung auf die Nahtmaterialien aufzubringen. Ein bevorzugtes Verfahren Beschichtungen aufzubringen ist, das Nahtmaterial, das beschichtet werden soll, kontinuierlich durch eine Lösung zu ziehen, die Polymer im Bereich von etwa 1 bis etwa 20 Gewichtsprozent enthält. Das Nahtmaterial wird durch die Beschichtungslösung in vertikaler Richtung gezogen, um einheitliches Abtropfen sicherzustellen. Die frisch beschichtete Faser würde dann kontinuierlich durch einen Trocknungstunnel gezogen werden, von einem Aufwickelrad aufgenommen werden und über Nacht bei Raumtemperatur vakuumgetrocknet werden.

Diese Beschichtung ist ideal zur Anwendung bei geflochtenen Nahtmaterialien geeignet, da geflochtene Nahtmaterialien im allgemeinen ruckelige oder rauhe Festbindungseigenschaften haben. Die Beschichtung kann auf resorbierbare oder nicht-resorbierbare einzelfädige oder geflochtene Nahtmaterialien aufgebracht werden. Geeignete resorbierbare Nahtmaterialien können aus natürlich abstammenden Werkstoffen, einschließlich Katzendarm und Collagen, gemacht sein, sind jedoch nicht darauf beschränkt, oder aus synthetischen resorbierbaren Werkstoffen einschließlich Homopolymeren aus Glycolid, L-Lactid,  $\epsilon$ -Caprolacton und 1,4-Dioxan-2-on und Copolymeren aus Glycolid, L-Lactid, D,L-Lactid,  $\epsilon$ -Caprolacton, 1,3-Dioxan-2-on, 1,4-Dioxan-2-on, 1,5-Dioxepan-2-on und 1,4-Dioxepan-2-on, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Geeignete, nicht resorbierbare Nahtmaterialien können aus natürlich auftretenden, nicht resorbierbaren Materialien, einschließlich Seide, Baumwolle und Leinen, gemacht werden, sind jedoch nicht darauf beschränkt, oder synthetischen, nicht resorbierbaren Werkstoffen einschließlich Polyestern, Polyamiden (z. B. Nylon, Polycaprolactam, Hexamethyldiamin-Adipinsäure-Polymer, etc.) und Polyolefinen (z. B. Polyethylen und Polypropylen), sind jedoch nicht darauf beschränkt.

Nahtmaterialien, die mit den Polymeren dieser Erfindung beschichtet sind, sind wünschenswert, weil sie einen rutschigeren Griff haben und es so für den Chirurgen einfacher machen, einen Knoten am Nahtmaterial entlang zur Stelle der chirurgischen Wunde hinabgleiten zu lassen. Zusätzlich kann das Nahtmaterial einfacher durch Körpergewebe geführt werden, wodurch die Gewebeverletzung vermindert wird. Diese Vorteile werden im Vergleich mit Nahtmaterialien herausgestellt, deren Oberflächen nicht mit den Polymeren dieser Erfindung beschichtet sind. Bei dieser besonderen Anwendung (Nahtmaterialbeschichtung) kann es vorteilhaft sein, Polymere mit niedrigen Molekulargewichten zu verwenden, einschließlich Copolymeren, die inhärente Viskositäten im Bereich von 0,15 dL/g bis 0,75 dL/g in einer 0,1 g/dL-Lösung von HFIP bei 25°C haben.

In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die Polymere verwendet werden, um chirurgi-



sche Nadeln zu beschichten, um den Durchtritt durch Gewebe zu erleichtern. Die Menge an Beschichtung, die auf die Oberfläche der Nadel aufgebracht wird, ist eine Menge, die eine Schicht mit einer Dicke im Bereich von vorzugsweise zwischen etwa 2 bis etwa 20 Mikron, bevorzugter zwischen etwa 4 bis etwa 8 Mikron herstellt. Falls die Beschichtungsmenge auf der Nadel so wäre, daß die Dicke der Beschichtung größer als etwa 20 Mikron wäre oder falls die Beschichtung weniger als etwa 2 Mikron wäre, könnte dann die gewünschte Leistung der Nadel, wenn sie durch Gewebe geführt wird, nicht erzielt werden. 5

In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung können die Polymere als Trägermatrix zu Arzneimittelabgabe verwendet werden. Um diese Trägermatrix zu formen, würde das Polymer mit einem therapeutischen Wirkstoff vermischt werden. Die Anzahl verschiedener therapeutischer Wirkstoffe, die in Verbindung mit den Polymeren der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, ist groß. Im allgemeinen schließen die therapeutischen Wirkstoffe, die über die pharmazeutischen Zusammensetzungen der Erfindung verabreicht werden können, ohne Eingrenzung ein: Antiinfektiva, wie Antibiotika und antivirale Wirkstoffe; Schmerzmittel und Schmerzmittelkombinationen; Appetitzügler; Wurmmittel; Antarthritika; asthmalindernde Wirkstoffe; krampflösende Mittel; Antidepressiva; antidiuretische Wirkstoffe; Antidiarrhoika; Antihistaminika, entzündungshemmende Wirkstoffe; Antimigräne-Zubereitungen; Mittel gegen Übelkeit; Antineoplastika; Antiparkinsonarzneimittel; Mittel gegen Juckreiz; Neuroleptika; fiebersenkende Mittel; Spasmolytika; Parasympatholytika; Adrenomimetika; Xantinderivate; Herz-Kreislaufzubereitungen, einschließlich Calciumkanal-Blockern und Betablockern wie Pindolol und Antiarrhythmika; Antihypertonika; Diuretika, Vasodilatoren, einschließlich allgemeinen, die Herzkranzgefäße betreffenden, peripheren und cerebralen; Anregungsmittel des zentralen Nervensystems; Husten- und Erkältungszubereitungen; einschließlich Dekongestionsmitteln; Hormone wie Estradiol und andere Steroide, einschließlich Cortikosteroiden; Schlafmittel, Immunsuppressiva; Muskelrelaxantien; Antikolinergika; Psychotonika; Beruhigungsmittel und Tranquilizer, und Proteine, Polysaccharide, Glycoproteine oder Lipoproteine natürlicher Herkunft oder die gentechnisch verändert sind. 10 15 20

Die Trägermatrix zur Arzneimittelabgabe kann oral, parenteral, subkutan, vaginal oder anal verabreicht werden. Trägermatrixformulierungen können durch Mischen eines oder mehrerer therapeutischer Wirkstoffe mit dem Polymer formuliert werden. Der therapeutische Wirkstoff kann als eine Flüssigkeit, ein feinverteilter Feststoff oder in anderer geeigneter physischer Form vorliegen. Üblicherweise, aber wahlweise, wird die Trägermatrix einen oder mehrere Zusatzstoffe enthalten, wie Streckstoffe, Trägerstoffe, Bindemittel, Stabilisatoren oder dergleichen. 25

Die Menge des therapeutischen Wirkstoffes wird von dem besonderen Arzneimittel, das verwendet wird, und dem behandelten medizinischen Zustand abhängen. Üblicherweise stellt die Menge des Arzneimittels etwa 0,001% bis etwa 70%, üblicher etwa 0,001% bis etwa 50%, am üblichsten etwa 0,001% bis etwa 20% des Gewichtes der Trägermatrix dar. 30

Die Menge und Art des Polymers, das in die Trägermatrix zur Arzneimittelabgabe eingearbeitet wird, wird abhängig vom erwünschten Freisetzungsprofil und der Menge des verwendeten Arzneimittels unterschiedlich sein. Das Erzeugnis kann Polymermischungen enthalten, um das erforderliche Freisetzungsprofil oder Konsistenz für eine bestimmte Formulierung zur Verfügung zu stellen. 35

Beim Kontakt mit Körperflüssigkeiten unterliegt das Polymer einem allmählichen Abbau (hauptsächlich durch Hydrolyse) mit gleichzeitiger Freisetzung des verteilten Arzneimittels für eine anhaltende oder verlängerte Dauer. Dies kann zu einer verlängerten Lieferung (über, beispielsweise 1 bis 5000 Stunden, vorzugsweise 2 bis 800 Stunden) wirksamer Mengen (beispielsweise 0,0001 mg/kg/Stunde bis 10 mg/kg/Stunde) des Arzneimittels führen. Diese Dosierungsform kann verabreicht werden, wie es nötig ist, abhängig von dem behandelten Patienten, der Heftigkeit der Beschwerden, dem Urteil des verschreibenden Arztes und dergleichen. 40

Einzelne Formulierungen von Arzneimittel und Polymer können in geeigneten in vitro- und in vivo-Modellen getestet werden, um das gewünschte Profil der Arzneimittelfreisetzung zu erzielen. Zum Beispiel könnte ein Arzneimittel mit einem Polymer formuliert werden und einem Tier oral verabreicht werden. Das Profil der Arzneimittelfreisetzung könnte dann mit geeigneten Mitteln, wie die Entnahme von Blutproben zu bestimmten Zeiten und Testen der Proben auf Arzneimittelkonzentration, kontrolliert werden. Mit Befolgen dieser oder ähnlicher Verfahren wird der Fachmann in der Lage sein, eine Vielzahl von Formulierungen herzustellen. 45

Die segmentierten Polymere der vorliegenden Erfindung können weiterhin durch herkömmliche Verfahren behandelt werden, um Schäume herzustellen, die als hämostatische Sperrschichten, Knochenprothesen und Gewebegerüste zweckmäßig sind. 50

Detaillierter schließen die chirurgischen und medizinischen Verwendungen der Endlosfasern, Folien, Schäume und geformten Erzeugnisse der vorliegenden Erfindung gewebte oder nicht gewebte geknüpfte Erzeugnisse und geformte Erzeugnisse ein, sind aber nicht notwendigerweise darauf beschränkt, einschließlich:

- a. Brandwundverbänden
- b. Herniepfästern
- c. Medizinischen Verbänden
- d. Fasiensersatzstoffen
- e. Verbandsmull, Gewebe, Folie, Filz oder Schwamm zur Leberhämostase
- f. Verbandsmullbinden
- g. Arterientransplantaten oder -prothesen
- h. Verbänden für Hautoberflächen
- i. Brandwundverbänden
- j. Knochenprothesen
- k. Nadeln
- l. Intrauterinpeßaren
- m. Drainage- oder Teströhrchen oder -kapillaren
- n. Chirurgischen Instrumenten
- o. Gefäßimplantaten oder -stützvorrichtungen



- p. Bandscheiben
- q. Außerhalb des Körpers liegende Schlauchleitungen für Nieren- und Herz-Lungen-Maschinen
- r. Künstlicher Haut und andere
- s. Stentabdrücken
- 5 t. Nahtankern
- u. Injizierbaren Defektfüllstoffen
- v. Vorgeformten Defektfüllstoffen
- w. Gewebeklebern und -dichtungsmitteln
- x. Knochenwachsen
- 10 y. Knorpelprothesen
- z. Hämostatischen Sperrschichten
- aa. Gewebsergüsten
- bb. Einzelfädigen und geflochtenen Nahtmaterialien

- 15 Die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele erläutern die Prinzipien und Durchführung dieser Erfindung. Vielzählige zusätzliche Ausführungsformen innerhalb des Umfangs und Geistes der Erfindung werden den Fachleuten offensichtlich werden.

#### Beispiele

- 20 Die Beispiele beschreiben neue segmentierte Polymere, die aus Glycolid,  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon zusammengesetzt sind, die potentiell als biomedizinische Geräte nützlich sind.

- Im synthetischen Verfahren werden die aliphatischen segmentierten Polyester hohen Molekulargewichtes durch ein Verfahren hergestellt, das aus Umsetzen von p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton durch eine Ringöffnungspolymerisation bei 25 Temperaturen von 100°C bis 160°C für 2 bis 8 Stunden unter Stickstoff-Inertatmosphäre besteht, gefolgt von Umsetzen mit Glycolid bei Temperaturen von 160°C bis 230°C für etwa eine halbe Stunde bis etwa 4 Stunden, bis das gewünschte Molekulargewicht und Viskosität erreicht sind.

- In den Beispielen, die folgen, wurden die segmentierten Polymere und Monomere hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung und Reinheit (NMR, FT-IR), thermischen Analyse (DSC), Schmelzrheologie (Schmelzstabilität und 30 -viskosität), Molekulargewicht (inhärente Viskosität) und Grundlinien- und mechanischen in vitro-Eigenschaften (Instron-Spannung/-Verformung) charakterisiert. <sup>1</sup>H-NMR wurde auf einem 300 MHz-NMR unter Verwendung von CDCl<sub>3</sub> oder HFAD als eine Bezugssubstanz durchgeführt. Thermische Analyse der segmentierten Polymere und Monomere wurde auf einem Dupont-912-Differential Scanning Calorimeter (DSC) bei einer Aufheizrate von 10°C/min durchgeführt. Ein Schmelzpunktgerät nach Fischer-Johns wurde auch verwendet, um die Schmelzpunkte der Monomeren zu be- 35 stimmen. Thermische gravimetrische Analyse wurde auf einem Dupont 915 TGA mit einer Rate von 10°C/min in Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die isotherme Schmelzstabilität der segmentierten Polymere wurde auch mit einem Rheometrics Dynamic Analyzer RDA II für eine Dauer von einer Stunde bei Temperaturen im Bereich von 160°C bis 230°C unter Stickstoffatmosphäre bestimmt.

- Die inhärenten Viskositäten (I.V., dL/g) der segmentierten Polymere wurden unter Verwendung eines Cannon-Ubbel- 40 hode Verdünnungviskosimeters mit 50iger Bohrung, das in einem thermostatisch geregelten Wasserbad bei 25°C eingetaucht war, gemessen, wobei Chlorophorm oder HFIP als das Lösungsmittel bei einer Konzentration von 0,1 g/dL verwendet wurde.

- Die Schmelzviskosität wurde unter Verwendung eines Rheometrics Dynamic Analyzers RDA II bei Temperaturen im Bereich von 160°C bis 230°C bei einer Rate von 1°C/min. bis 10°C/min bei Frequenzen von 1s<sup>-1</sup> bis 100s<sup>-1</sup> unter Stick- 45 stoffatmosphäre bestimmt.

- Fasern wurden nach dem im US-Patent 4 643 191 beschriebenen Verfahren hergestellt. Die Polymeren wurden in her- 50 kömmlicher Weise schmelzextrudiert, wobei ein INSTRON-Kapillarrheometer oder ein Einschnellen-Extruder verwendet wurde. Die Beschickungstemperaturen für das Rheometer lagen zwischen etwa 100°C und etwa 200°C mit Verweilzeiten von etwa 5 bis etwa 15 Minuten und Stößelgeschwindigkeiten von etwa 1 bis etwa 3 cm/min. Die Extrusionstemperaturen lagen zwischen etwa 130°C und etwa 230°C.

Üblicherweise wurde das Extrudat mit einer Ziehgeschwindigkeit von 1,22 m/min (4 Fuß pro Minute) in einem ein- oder mehrstufigen Streckziehverfahren bei Ziehtemperaturen von etwa 30°C bis etwa 80°C gezogen, was ein Endzieh- verhältnis von etwa 3 bis etwa 10 ergab.

- Die Fasern wurden auch unter ähnlichen Bedingungen, wie in US-Patent 4 643 191 beschrieben, angelassen. Anlaß- 55 temperaturen betrugen etwa 40°C bis etwa 120°C, vorzugsweise 90°C, mit Anlaßzeiten von etwa 2 Stunden bis etwa 24 Stunden, vorzugsweise etwa 3 bis 12 Stunden.

In vitro-Versuche wurden in Phosphat-Pufferlösung (pH = 7,27) bei einer Temperatur von 37°C für Dauern von 4, 7, 14, 21 und 28 Tagen bestimmt. Fasern (0,203 bis 0,254, 0,152 bis 0,305 Meter lang), (8 bis 10, 6 bis 12 Inch lang) wurden in 100 mL Pufferlösung eingebracht.

- 60 Mehrere Synthesebeispiele werden auf den folgenden wenigen Seiten beschrieben werden. Teile und Prozentanteile sind, wo verwendet, als Gewicht oder Mole angegebene Teile und Prozentanteile.

#### BEISPIEL 1

- 65 Synthese eines segmentierten Polymers, das aus  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon bei einer Zusammensetzung von 33 : 67 (Mol/Mol) mit 55 Mol-% Glycolid zusammengesetzt ist, bei dem das Mittelsegment aus  $\epsilon$ -Caprolacton, p-Dioxanon und Glycolid und die Endsegmente aus Glycolid bestehen.

In einen Reaktor, der mit Rührer und Mantel mit Heizmittel ausgerüstet ist, werden 284,46 Gramm (2,45 Mol) Glyco-

lid, 1499,89 Gramm (14,7 Mol) p-Dioxanon, 839,16 Gramm (7,35 Mol)  $\epsilon$ -Caprolacton, 2,93 mL Diethylenglycol und 3,16 mL einer 0,33 molaren Lösung von Zinnocctoat in Toluol gefüllt. Der Reaktor wird unter Vakuum gebracht und das Vakuum wird mit Stickstoff aufgehoben. Der Schritt des Vakuums und Vakuumaufhebens mit Stickstoff wird einmal wiederholt. Die Temperatur des Heizmittels wird dann auf 190°C für zwei Stunden angehoben, dann auf 170°C für eine Stunde gesenkt, dann auf 140°C für eine zusätzliche Stunde. 2844,56 Gramm (24,507 Mol) geschmolzenen Glycolides werden dann zugefügt und die Temperatur wird auf 202°C angehoben. Die Reaktion ist exotherm und die Ansatztemperatur überschreitet die Temperatur des Heizmittels. Dieses Ereignis wird als exothermer Kreuzungspunkt bezeichnet. Die Reaktion wird 40 Minuten nach dem exothermen Kreuzungspunkt beendet. Das Polymer wird ausgetragen, gemahlen und unter Vakuum für 18 Stunden bei Raumtemperatur getrocknet, gefolgt von 24 Stunden bei 107°C.

Die molare Zusammensetzung des Polymers laut  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse war Poly-(Caprolacton) PCL/Poly-(p-Dioxanon) PDO/Poly-(Glycolid) PGA von 15/25/60. Das durchschnittliche Molekulargewicht (M.G.) des Polymeren war 83.000 und die inhärente Viskosität in Hexafluorisopropanol bei einer Lösungskonzentration von 0,1 g/dL war 1,57 dL/g. Der Schmelzpunkt nach DSC betrug 204°C. Die Schmelzwärme betrug 47 J/g, wobei Heitzischmikroskopie das Kristallisieren des Hauptanteiles der Probe bei 165–168°C zeigte.

Das Polymer wurde in ein Einzelfadennahtmaterial unter Verwendung eines Extruders bei 210°C, einem Druck von 103,42 bar (1500 psi), einer Rotation von 5 RPM extrudiert, wobei die Schmelze in eine Verdrängerpumpe eintrat, die bei 215°C mit Austrag durch eine Düse mit 1,27 mm (50 Mil) Loch in ein Wasserabschreckbad bei 10°C arbeitete.

Der Endlosfaden verläßt die Badrolle mit einer Geschwindigkeit von 3,66 Meter pro Minute (12 Fuß pro Minute). Er wird dann mit einer einzelnen Rolle gezogen, die bei 6,10 Meter pro Minute (20 Fuß pro Minute) arbeitet, gefolgt von Ziehen durch Rolle A, die bei 6,7 Meter pro Minute (22 Fuß pro Minute) und Rolle B, die bei 45,72 Meter pro Minute (150 Fuß pro Minute) arbeitet. Er tritt durch einen Konvektionsofen bei 149°C hindurch, während er von Rolle C gezogen wird, die bei 50,3 Meter pro Minute (165 Fuß pro Minute) arbeitet und wird auf einem Wickler aufgenommen. Die nicht angelassene Faser hat die in Tabelle 1 gezeigten Eigenschaften.

Tabelle 1

Durchm., mm (Mil)	Gerader Zug, kg (lbs)	Gerade Belastung, GPa (Kpsi)	Knotenzug, kg (lbs)	Knotenzug, GPa (Kpsi)	Young'scher Modul, GPa (Kpsi)	Streckung, %
0,3556 (14)	8,23 (18,14)	0,813 (117,9)	4,47 (9,86)	0,442 (64,05) MPa	0,926 (134,3)	26,4 %

Die extrudierte Faser wurde unter Stickstoff für sechs Stunden bei 90°C ohne Entspannung bei einer Anstiegsrate von 90°C pro Stunde angelassen. Die Eigenschaften nach Anlassen sind in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2

Durchm., mm (Mil)	Gerader Zug, kg (lbs)	Gerade Belastung, GPa (Kpsi)	Knotenzug, kg (lbs)	Knotenzug, GPa (Kpsi)	Young'scher Modul, GPa (Kpsi)	Streckung, %
0,368 (14,48)	8,45 (18,62)	0,780 (113,100)	4,74 (10,44)	0,438 (63,520)	1,234 (179,0)	27,2 %

Eine andere Faserreihe wurde für 6 Stunden bei 90°C mit 10% Entspannung angelassen (Tabelle 3).

Tabelle 3

Durchm., mm (Mil)	Gerader Zug, kg (lbs)	Gerade Belastung, GPa (Kpsi)	Knotenzug, kg (lsb)	Knotenzug, Gpa (Kpsi)	Young'scher Modul, GPa (Kpsi)	Streckung, %
0,381 (15)	8,41 (18,53)	0,723 (104,900)	3,76 (8,29)	0,324 (46,920)	0,864 (125,3)	34,7%

Auch der in vitro-Erhalt der Bruchfestigkeit (EBF) wurde bestimmt. Nach Eintauchen in Pufferlösung über 12 Tage bei 40,9°C fiel die Zugfestigkeit von 8,437 kg (18,6 lbs) auf 2,182 kg (4,81 lbs), was einen EBF von 25,8% ergibt.

## BEISPIEL 2

Synthese eines segmentierten Polymers, das aus  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon mit einer Zusammensetzung von 32 : 68 (Mol/Mol) mit 55 Mol-% Glycolid zusammengesetzt ist, wobei das Mittelsegment aus  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon und die Endsegmente aus Glycolid bestehen.

In einen Reaktor, der mit Rührer und Mantel mit Heizmittel ausgerüstet ist, werden 822,79 Gramm (7,21 Mol)  $\epsilon$ -Caprolacton, 1562,47 Gramm (15,32 Mol) p-Dioxanon, 3,42 mL Diethylenglycol und 3,16 mL einer 0,33 molaren Lösung von Zinnocet in Toluol gefüllt. Der Reaktor wird unter Vakuum gesetzt und das Vakuum wird mit Stickstoff aufgehoben. Der Schritt des Vakuums und des Vakuumaufhebens mit Stickstoff wird einmal wiederholt. Die Temperatur des Heizmittels wird auf 185°C für 1 1/2 Stunden angehoben, dann auf 160°C für eine Stunde gesenkt, dann auf 140°C für eine zusätzliche Stunde erniedrigt. 784,42 Gramm (6,758 Mol) geschmolzenen Glycolides werden zugegeben und die Temperatur wird auf 190°C angehoben. Nach 1/2 Stunde wird die Temperatur des Heizmittels auf 204°C angehoben und 1830,32 Gramm (15,76 Mol) geschmolzenen Glycolides werden zugegeben. Die Reaktion ist exotherm und die Ansatztemperatur überschreitet die Heizmitteltemperatur. Dieses Ereignis wird als exothermer Kreuzungspunkt bezeichnet. Die Reaktion wird 45 Minuten nach dem exothermen Kreuzungspunkt beendet. Das Polymer wird ausgetragen, gemahlen und unter Vakuum für 18 Stunden bei Raumtemperatur getrocknet, gefolgt von 24 Stunden bei 110°C.

Die molare Zusammensetzung des Polymers nach  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse war PCL/PDO/PGA von 16/28/56. Das mittlere Molekulargewicht (M.G.) des Polymers war 58.000 und die inhärente Viskosität in Hexafluorisopropanol bei einer Lösungskonzentration von 0,1 g/dL war 1,24 dL/g. Der Schmelzpunkt nach DSC war 195°C, wobei die Heitzschmikroskopie ein 1-Phasensystem aufzeigte.

Einzelfäden/Nahtmaterialien der Größe 4-0 wurden in einem Zweischritt-Extrusions-Orientierungsverfahren, wie unten gezeigt, hergestellt.

#### Extrusion

Stößelgeschwindigkeit, cm/min: 2  
Schergeschwindigkeit, (1/s): 212,6  
Beschickungstemperatur, °C: 160  
Lauftemperatur: 215  
Scheinviskosität, Poise: 31719  
Verweilzeit, s: 600  
Badzustand: Eiswasser  
Aufnahme, m/min (ft/min): 7,32 (24).

#### Orientierung

Zieh-Eingangsgeschwindigkeit, m/min (ft/min): 1,22 (4)  
Erstes Ziehverhältnis/Temp. °C: 5/45  
Austrittsgeschwindigkeit, m/min (ft/min): 6,10 (20)  
Eingangsspannung, Gramm: 260  
Zweites Ziehverhältnis/Temp.: 1,4/65  
Eingangsziehspannung, Gramm: 580  
Ausgangsziehspannung, g: 600  
Gesamtziehverhältnis: 7

#### Fasereigenschaften

Durchschnittlicher Durchmesser, mm (Mil): 0,201 (7,9)  
Gerader Zug, kg (lbs): 1,95 (4,3)  
Knotenzug, kg (lbs): 1,45 (3,2)  
Gerader Zug, GPa (kpsi): 0,60 (87,2)  
Knotenzug, GPa (kpsi): 0,45 (65,5)  
% Dehnung: 41,3  
Modul, GPa (kpsi): 0,39 (56,9).

Die Proben, die bei 0% Entspannung bei 90°C für 6 Stunden angelassen wurden hatten eine mittlere Zugfestigkeit von 1,95 kg (4,3 US-Pfund). Die mittlere Zugfestigkeit nach Eintauchen in gepufferte Lösung über 12 Tage bei 40,9°C betrug 0,236 kg (0,52 US-Pfund), was einen Erhalt der Bruchfestigkeit von 12% ergibt.

#### BEISPIEL 3

Synthese eines segmentierten Polymers, das aus  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon bei einer Zusammensetzung von 20 : 80 (Mol/Mol) mit 40 Mol-% Glycolid zusammengesetzt ist, wobei die Mittelsegmente aus  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon und die Endsegmente aus Glycolid bestehen.

In einen flammgetrockneten 250 mL-Zweihalskolben wurden 13,7 g (0,12 Mol)  $\epsilon$ -Caprolacton, 49,0 g (0,48 Mol) p-Dioxanon, 0,114 mL (1,2 mmol/Mol Gesamtmonomer) Diethylenglycol und 0,067 ml Zinnocet (0,33 molare Lösung in Toluol) zugegeben. Der Kolben wurde mit einem flammgetrockneten mechanischen Rührer und einem Adapter ausgerüstet. Der Reaktor wurde dann dreimal gespült, bevor er mit Stickstoff belüftet wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann auf 160°C für etwa 2 Stunden erhitzt. Eine Probe wurde zur Charakterisierung gezogen und die Badtemperatur wurde auf 110°C für 6 Stunden erniedrigt. Eine zweite Probe wurde zur Charakterisierung gezogen.

46,4 g (0,40 Mol) geschmolzenen Glycolides wurden dann zu dem Präpolymer in dem Reaktionskolben zugegeben. Die Temperatur wurde dann auf 200°C für eine Stunde angehoben.

Das Polymer wurde isoliert, gemahlen und für 16 Stunden bei 80°C unter Vakuum (0,1 mm Hg) getrocknet, gefolgt

von 32 Stunden bei 110°C, um restliche Monomere zu entfernen. Ein Gewichtsverlust von 5,4% wurde beobachtet.

Das Polymer hatte einen Schmelzpunkt von etwa 176°C nach DSC und eine inhärente Viskosität von 1,56 dL/g in HFIP.

## BEISPIEL 4

Synthese eines segmentierten Polymers, das aus  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon bei einer Zusammensetzung von 75 : 25 (Mol/Mol) mit 67 Mol-% Glycolid zusammengesetzt ist, wobei das Mittelsegment aus  $\epsilon$ -Caprolacton, p-Dioxanon und Glycolid und die Endsegmente aus Glycolid bestehen.

In einen flammgetrockneten 250 mL-Zweihalskolben wurden 28,5 g (0,25 Mol)  $\epsilon$ -Caprolacton, 32,6 g (0,281 Mol) Glycolid, 9,6 g (0,094 Mol) p-Dioxanon, 0,114 mL (1,2 mMol/Mol Gesamtmonomer) Diethylenglycol und 0,067 mL Zinnocatoat (0,33 molare Lösung in Toluol) zugegeben. Der Kolben wurde mit einem flammgetrockneten mechanischen Rührer und einem Adapter ausgerüstet. Der Reaktor wurde dann dreimal gespült, bevor er mit Stickstoff belüftet wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann langsam auf 190°C unter Stickstoff für etwa 16,5 Stunden erhitzt. Eine zweite Probe wurde zur Charakterisierung gezogen.

43,5 g (0,375 Mol) geschmolzenen Glycolides wurden dann dem Präpolymer im Reaktionskolben zugegeben. Die Temperatur wurde auf 210°C erhöht, um das Präpolymer im Glycolid zu lösen, und dann wurde die Badtemperatur auf 190°C für eine Stunde erniedrigt.

Das Polymer wurde isoliert, gemahlen und für 16 Stunden bei 80°C unter Vakuum (0,1 mm Hg) getrocknet, gefolgt von 32 Stunden bei 110°C, um restliche Monomere zu entfernen. Ein Gewichtsverlust von 1,8% wurde beobachtet.

Das Polymer hatte einen Schmelzpunkt von etwa 190°C nach Fischer-Johns und eine inhärente Viskosität von 1,62 dL/g in HFIP. Das Molverhältnis des PCL/PDS/PGA-Verhältnisses wurde mit  $^1\text{H-NMR}$  zu 25/8/67 bestimmt.

## BEISPIEL 5

Synthese eines segmentierten Polymers, das aus 1-Caprolacton und p-Dioxanon bei einer Zusammensetzung von 20 : 80 (Mol/Mol) mit 60 Mol-% Glycolid zusammengesetzt ist, wobei das Mittelsegment aus  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon und die Endsegmente aus Glycolid bestehen.

In einen flammgetrockneten 250 mL-Zweihalskolben wurden 9,1 g (0,08 Mol)  $\epsilon$ -Caprolacton, 32,7 g (0,32 Mol) p-Dioxanon, 0,114 mL (1,2 mMol/Mol Gesamtmonomer) Diethylenglycol und 0,067 mL Zinnocatoat (0,33 molare Lösung in Toluol) zugegeben. Der Kolben wurde mit einem flammgetrockneten mechanischen Rührer und einem Adapter ausgerüstet. Der Reaktor wurde dreimal gespült, bevor er mit Stickstoff belüftet wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann auf 160°C unter Stickstoff für etwa 2 Stunden erhitzt. Eine Probe wurde zur Charakterisierung gezogen, und die Badtemperatur wurde auf 110°C für 6 Stunden erniedrigt. Eine zweite Probe wurde zur Charakterisierung gezogen.

69,6 g (0,60 Mol) geschmolzenen Glycolides wurden dann zu dem Präpolymer in dem Reaktionskolben zugegeben. Die Temperatur wurde dann auf 200°C für eine Stunde angehoben.

Das Polymer wurde isoliert, gemahlen und für 16 Stunden bei 80°C unter Vakuum (0,1 mm Hg) getrocknet, gefolgt von 32 Stunden bei 110°C, um restliche Monomere zu entfernen. Das Polymer hatte einen Schmelzpunkt von etwa 211°C nach DSC und eine inhärente Viskosität von 1,63 dL/g in HFIP.

## BEISPIEL 6

Synthese eines segmentierten Polymers, das aus  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon bei einer Zusammensetzung von 35 : 65 (Mol/Mol) mit 60 Mol-% Glycolid zusammengesetzt ist, wobei das Mittelsegment aus  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon und die Endsegmente aus Glycolid bestehen.

In einen flammgetrockneten 250 mL-Dreihalskolben wurden 16,0 g (0,14 Mol)  $\epsilon$ -Caprolacton, 26,5 g (0,26 Mol) p-Dioxanon, 0,114 mL (1,2 mMol/Mol Gesamtmonomer) Diethylenglycol und 0,067 mL Zinnocatoat (0,33 molare Lösung in Toluol) zugegeben. Der Kolben wurde mit einem flammgetrockneten mechanischen Rührer und einem Adapter ausgerüstet. Der Reaktor wurde dann dreimal gespült, bevor er mit Stickstoff belüftet wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf 160°C unter Stickstoff für etwa 2 Stunden erhitzt. Eine Probe wurde zur Charakterisierung gezogen und die Badtemperatur wurde auf 110°C für 6 Stunden gesenkt. Eine zweite Probe wurde zur Charakterisierung gezogen.

69,6 g (0,60 Mol) geschmolzenen Glycolides wurden dann zu dem Präpolymer im Reaktionskolben zugegeben. Die Temperatur wurde dann auf 200°C für eine Stunde bei dieser Temperatur angehoben.

Das Polymer wurde isoliert, gemahlen und für 16 Stunden bei 80°C unter Vakuum (0,1 mm Hg) getrocknet, gefolgt von 32 Stunden bei 110°C, um restliche Monomere zu entfernen. Das Polymer hatte eine inhärente Viskosität von 1,63 dL/g in HFIP.

## BEISPIEL 7

Synthese eines segmentierten Polymeres, das aus  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon bei einer Zusammensetzung von 80 : 20 (Mol/Mol) mit 60 Mol-% Glycolid zusammengesetzt ist, wobei die Mittelsegmente aus  $\epsilon$ -Caprolacton, p-Dioxanon und Glycolid und die Endsegmente aus Glycolid bestehen.

In einen flammgetrockneten 250 mL-Dreihalskolben wurden 36,5 g (0,32 Mol)  $\epsilon$ -Caprolacton, 8,2 g (0,08 Mol) p-Dioxanon, 34,8 g (0,30 Mol) Glycolid, 0,114 mL (1,2 mMol/Mol Gesamtmonomer) Diethylenglycol und 0,067 mL Zinnocatoat (0,33 molare Lösung in Toluol) zugegeben. Der Kolben wurde mit einem flammgetrockneten mechanischen Rührer und einem Adapter ausgerüstet. Der Reaktor wurde dann dreimal gespült, bevor er mit Stickstoff belüftet wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf 110°C unter Stickstoff für etwa 30 Minuten erhitzt, dann auf 160°C für etwa 30 Minuten angehoben, gefolgt von 190°C für zusätzliche 16 Stunden. Eine zweite Probe wurde zur Charakterisierung gezogen.

34,8 g (0,30 Mol) geschmolzenen Glycolides wurde dann zu dem Präpolymer in dem Reaktionskolben zugegeben. Die Temperatur wurde dann auf 200°C für eine Stunde angehoben.

Das Polymer wurde isoliert, gemahlen und für 16 Stunden bei 80°C unter Vakuum (0,1 mm Hg) getrocknet, gefolgt von 32 Stunden bei 110°C, um restliche Monomere zu entfernen. Das Polymer hatte eine inhärente Viskosität von 1,80 dL/g in HFIP.

## BEISPIEL 8

Synthese eines segmentierten Polymers, das aus  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon bei einer Zusammensetzung von 65 : 35 (Mol/Mol) mit 60 Mol-% Glycolid zusammengesetzt ist, wobei das Mittelsegment aus  $\epsilon$ -Caprolacton, p-Dioxanon und Glycolid und die Endsegmente aus Glycolid bestehen.

In einen flammgetrockneten 250 mL-Dreihalskolben wurden 29,7 g (0,26 Mol)  $\epsilon$ -Caprolacton, 14,3 g (0,14 Mol) p-Dioxanon, 34,8 g (0,30 Mol) Glycolid, 0,114 mL (1,2 mMol/Mol Gesamtmonomer) Diethylenglycol und 0,067 mL Zinn-octoat (0,33 molare Lösung in Toluol) eingefüllt. Der Kolben wurde mit einem flammgetrockneten mechanischen Rührer und einem Adapter ausgerüstet. Der Reaktor wurde dreimal gespült, bevor er mit Stickstoff belüftet wurde. Die Reaktionsmischung wurde auf 110°C unter Stickstoff für etwa 30 Minuten erhitzt, dann auf 160°C für etwa 30 Minuten bei 160°C angehoben, gefolgt von 190°C für etwa 16 Stunden bei 190°C. Eine zweite Probe wurde zur Charakterisierung gezogen.

34,8 g (0,30 Mol) geschmolzenen Glycolides wurden dann dem Präpolymer in dem Reaktionskolben zugegeben. Die Temperatur wurden dann auf 200°C für eine Stunde angehoben.

Das Polymer wurde isoliert, gemahlen und für 16 Stunden bei 80°C unter Vakuum (0,1 mm Hg) getrocknet, gefolgt von 32 Stunden bei 110°C, um restliche Monomere zu entfernen. Das Polymer hatte eine inhärente Viskosität von 1,69 dL/g in HFIP.

Tabelle 4

	Beispiel 3 Größe 4/0	Beispiel 4 Größe 4/0	VICRYL <sup>(R)</sup> - RAPIDE <sup>(R)</sup> Größe 6/0
In-vitro EBF (%)			
Tag Null	100	100	100
7 Tage	44	45	60
12 Tage	17	19	25

## Patentansprüche

1. Resorbierbares, körpervertägliches segmentiertes Polymer, das etwa 95 Molprozent bis etwa 30 Molprozent eines Präpolymers, das Struktureinheiten aus p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton enthält, bei dem das Molverhältnis von  $\epsilon$ -Caprolacton zu p-Dioxanon im Präpolymer etwa 95 : 5 bis etwa 5 : 95 beträgt; und mit Struktureinheiten aus Glycolid im Bereich von etwa 5 Molprozent bis etwa 70 Molprozent copolymerisiert ist;
2. Segmentiertes Polymer nach Anspruch 1, bei dem das Polymer ein Molekulargewicht dergestalt hat, daß die inhärente Viskosität von etwa 1 dL/g bis etwa 3,0 dL/g beträgt, wie in HFIP bei einer Konzentration von 0,1 g/dL gemessen wird.
3. Segmentiertes Polymer nach Anspruch 1, bei dem das Polymer von etwa 10 Molprozent bis etwa 60 Molprozent Struktureinheiten aus Glycolestern umfaßt und bei dem das Polymer etwa 90 Molprozent bis etwa 40 Molprozent Struktureinheiten aus p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton umfaßt, wobei das Molverhältnis von  $\epsilon$ -Caprolacton zu p-Dioxanon etwa 90 : 10 bis etwa 10 : 90 beträgt.
4. Segmentiertes Polymer nach Anspruch 1, bei dem die Struktureinheiten aus Glycolestern etwa 10 Molprozent bis etwa 45 Molprozent umfassen, und bei dem die Struktureinheiten aus p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton etwa 90 Molprozent bis etwa 55 Molprozent des Polymers umfassen, wobei das Molverhältnis von  $\epsilon$ -Caprolacton zu p-Dioxanon etwa 80 : 20 bis etwa 20 : 80 beträgt.
5. Segmentiertes Polymer nach Anspruch 1, bei dem im Präpolymer zusätzlich Struktureinheiten aus Glycolid vorhanden sind.
6. Segmentiertes Polymer nach Anspruch 5, bei dem die Struktureinheiten aus Glycolid im Präpolymer im Bereich von etwa 3 Molprozent bis etwa 35 Molprozent des segmentierten Polymers umfassen.
7. Resorbierbares medizinisches Gerät, das aus einem resorbierbaren, körpervertäglichem, segmentierten Polymer geformt ist, das

etwa 95 Molprozent bis etwa 30 Molprozent eines Präpolymeren, das Struktureinheiten aus p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton enthält, wobei das Molverhältnis von  $\epsilon$ -Caprolacton zu p-Dioxanon etwa 95 : 5 bis etwa 5 : 95 beträgt; und das mit Struktureinheiten aus Glycolid im Bereich von etwa 5 Molprozent bis etwa 70 Molprozent copolymerisiert ist;

und das einen Young'schen Modul von weniger als 1,379 GPa (200.000 psi) hat,

umfaßt.

8. Resorbierbares medizinisches Gerät nach Anspruch 7, bei dem im Präpolymer zusätzlich Glycolid vorhanden ist.

9. Resorbierbares medizinisches Gerät nach Anspruch 8, bei dem das segmentierte Polymer

Struktureinheiten aus Glycolid im Bereich von etwa 10 Molprozent bis etwa 45 Molprozent; und

Struktureinheiten aus p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton im Bereich von etwa 90 Molprozent bis etwa 55 Molprozent

umfaßt.

10. Resorbierbares medizinisches Gerät nach Anspruch 7, bei dem das medizinische Gerät aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Brandwundverbänden, Hernie-Pflastern, medizinischen Verbänden, Faszienersatzstoffen, Verbandsmull, Gewebe, Folie, Filz, Schwamm zur Leberhämostase, Verbandsmullbinden, Arterientransplantaten oder -ersatzstoffen, Verbänden für Hautoberflächen, Brandwundverbänden, Knochenersatzstoffen, Nadeln, Intrauterin-

pressaren, Tuben, chirurgischen Instrumenten, Gefäßimplantaten, Gefäßstützvorrichtungen, Bandscheiben, außerhalb des Körpers liegenden Schlauchleitungen, künstlicher Haut, Stentabdrücken, Nahtankern, injizierbaren Defektfüllstoffen, vorgeformten Defektfüllstoffen, Gewebeklebern, Gewebedichtungsmitteln, Knochenwachsen, Knorpelprothesen, hämostatischen Sperrschichten, Gewebegerüsten, Einzelfadennahmmaterialien und geflochtenen

Nahtmaterialien besteht.

11. Verfahren zur Herstellung eines segmentierten Polymers, das die Schritte

a) Polymerisieren von p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton in der Gegenwart einer katalytisch wirksamen Menge eines Katalysators und eines Initiators bei einer ausreichenden Temperatur und für eine ausreichende Zeitdauer, um ein p-Dioxanon-co- $\epsilon$ -Caprolacton-Präpolymer zu ergeben; und

b) Polymerisieren des Präpolymers mit etwa 5 Molprozent bis etwa 70 Molprozent Glycolid bei einer ausreichenden Temperatur und für eine ausreichende Zeitdauer, um ein segmentiertes Polymer zu bilden,

umfaßt.

12. Verfahren nach Anspruch 11 zur Herstellung eines segmentierten Polymers, bei dem die Temperatur für die Anfangspolymerisation etwa 100°C bis weniger als 190°C beträgt und die Zeit etwa 2 bis etwa 8 Stunden beträgt und die Temperatur für den zweiten Schritt der Polymerisation etwa 160°C bis etwa 230°C beträgt und die Zeit etwa eine halbe Stunde bis etwa 4 Stunden beträgt.

13. Verfahren nach Anspruch 11, wobei das segmentierte Polymer

Struktureinheiten aus Glycolid im Bereich von etwa 10 Molprozent bis etwa 60 Molprozent und

Struktureinheiten aus p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton im Bereich von etwa 90 Molprozent bis etwa 40 Molprozent

umfaßt.

14. Verfahren nach Anspruch 11, bei dem das segmentierte Polymer

Struktureinheiten aus Glycolid im Bereich von etwa 10 Molprozent bis etwa 45 Molprozent und

Struktureinheiten aus p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton im Bereich von etwa 90 Molprozent bis etwa 55 Molprozent

umfaßt.

15. Resorbierbares, körpervertägliches, segmentiertes Polymer, das

Struktureinheiten aus Glycolid im Bereich von etwa 10 Molprozent bis etwa 45 Molprozent; und

Struktureinheiten aus p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton im Bereich von etwa 90 Molprozent bis etwa 55 Molprozent

umfaßt, wobei das segmentierte Polymer das Produkt des Verfahrens ist, das die Schritte

a) Polymerisieren von p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton in der Gegenwart einer katalytisch wirksamen Menge eines Katalysators und eines Initiators bei einer ausreichenden Temperatur und für eine ausreichende Zeitdauer, um ein p-Dioxanon-co- $\epsilon$ -Caprolacton-Präpolymer zu bilden; und

b) Zugeben von Glycolid zu der ersten Mischung, um eine zweite Mischung zu ergeben; und

c) Polymerisieren der zweiten Mischung bei einer ausreichenden Temperatur und für eine ausreichende Zeitdauer, um ein segmentiertes Polymer aus Glycolid mit p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton zu bilden,

umfaßt.

16. Medizinisches Gerät, das mit einem segmentierten Polymer überzogen ist, das etwa 95 Molprozent bis etwa 30 Molprozent eines Präpolymeren umfaßt, das Struktureinheiten aus p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton enthält, wobei das Molverhältnis von  $\epsilon$ -Caprolacton zu p-Dioxanon etwa 95 : 5 bis etwa 5 : 95 beträgt; und mit Struktureinheiten aus Glycolid im Bereich von etwa 5 Molprozent bis etwa 70 Molprozent copolymerisiert ist; und einen Young'schen Modul von weniger als 1,379 GPa (200.000 psi) hat.

17. Medizinisches Gerät nach Anspruch 16, bei dem das medizinische Gerät ein Nahtmaterial ist.

18. Medizinisches Gerät nach Anspruch 16, bei dem das medizinische Gerät eine Nadel ist.

19. Medizinisches Gerät nach Anspruch 16, bei dem im Präpolymer zusätzlich Glycolid vorhanden ist.

20. Trägermatrix zur Arzneimittelabgabe, die ein Arzneimittel und ein segmentiertes Polymer umfaßt, das aus etwa 95 Molprozent bis etwa 30 Molprozent eines Präpolymeren gebildet ist, das Struktureinheiten aus p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton enthält, wobei das Molverhältnis von  $\epsilon$ -Caprolacton zu p-Dioxanon etwa 95 : 5 bis etwa 5 : 95 beträgt; und mit Struktureinheiten aus Glycolid im Bereich von etwa 5 Molprozent bis etwa 70 Molprozent copolymerisiert ist; und einen Young'schen Modul von weniger als 1,379 GPa (200.000 psi) hat.

21. Trägermatrix zur Arzneimittelabgabe nach Anspruch 20, bei der im Präpolymer zusätzlich Glycolid vorhanden ist.

- Leerseite -



PHASENVERHALTEN VON (CAP/PDO/GLY) / GLY - POLYMER

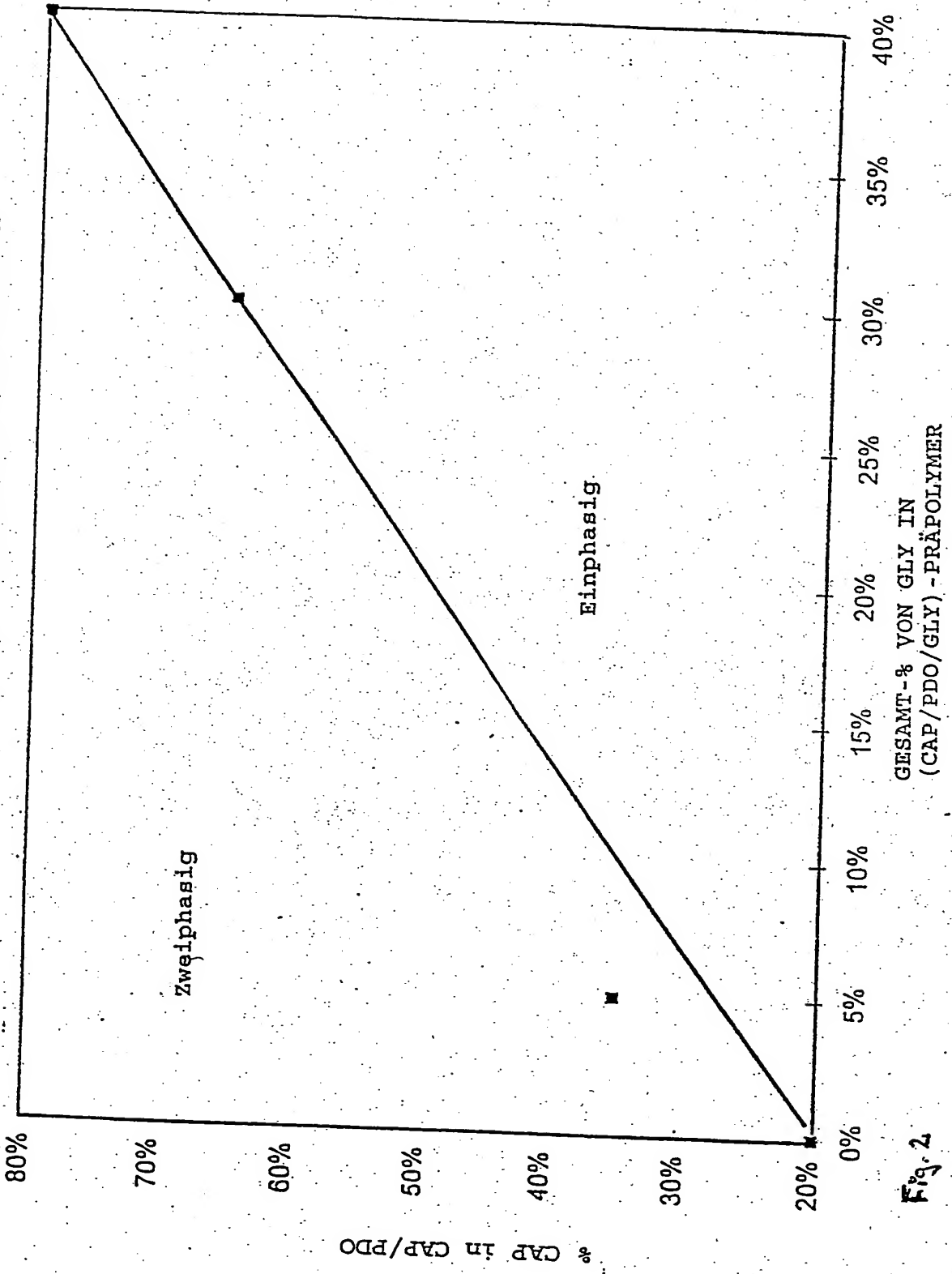
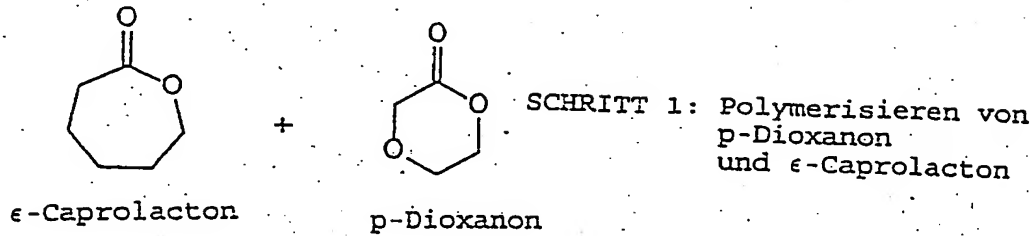
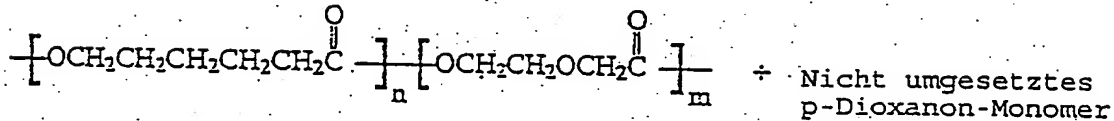


Fig. 2

Figur 1 Segmentierte Polymere aus Glycolid, p-Dioxanon und  $\epsilon$ -Caprolacton

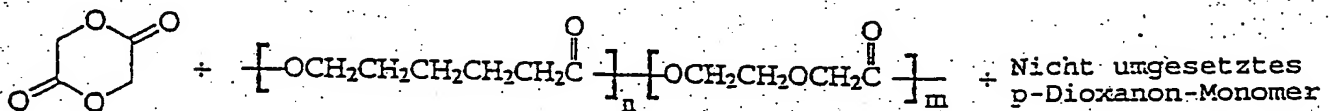


Katalysator  
Aktivator  
160°C



Poly( $\epsilon$ -Caprolacton-co-p-Dioxanon)-Präpolymer

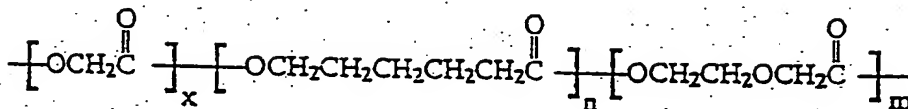
SCHRITT 2: Polymerisieren von Glycolid und Poly( $\epsilon$ -Caprolacton-co-p-Dioxanon), um segmentiertes Polymer zu bilden



Glycolid

Poly( $\epsilon$ -Caprolacton-co-p-Dioxanon)-Präpolymer

195-210°C



Segmentierte Polymere aus Glycolid,  $\epsilon$ -Caprolacton und p-Dioxanon